13.2. ALTE NEFROPATII EREDITARE

I. Sindromul Alport

Sindromul Alport este o boală glomerulară genetică, asociată adesea cu surditate şi leziuni oculare. Prevalenţa sa este 1:50.000 naşteri. Se află la originea a 1-2% din totalul cazurilor de insuficienţă renală cronică terminală (IRCT) în ţările occidentale.

În 85% din cazuri, transmiterea este *dominantă, legată de cromozomul X*. Ca urmare, boala afectează copiii de sex masculin, gena anormală fiind moştenită de la mamă. Femeile purtătoare pot fi asimptomatice sau prezintă doar o hematurie izolată, fără a dezvolta insuficienţă renală. Mult mai rar, transmiterea este *autosomal recesivă*, caz în care sunt afectaţi în mod egal copiii de ambele sexe, iar gena poate fi moştenită de la oricare dintre cei doi părinţi.

Defectul genetic interesează *colagenul de tip IV*, un component esenţial al membranelor bazale. Acest colagen este constituit din trei lanţuri alfa, care sunt, la rândul lor, de 6 tipuri, codificate de 6 gene denumite COL4A1 – COL4A6, situate pe trei cromozomi diferiţi: A1 şi A2 – pe cromozomul 13, A3 şi A4 pe cromozomul 2, A5 şi A6 pe cromozomul X. Lanţurile A1 şi A2 se găsesc pe toate membranele bazale ale organismului, iar mutaţiile acestora sunt letale la embrion. Lanţurile A3 – A6 se găsesc doar pe unele membrane bazale, precum cele renale, cohleare şi oculare.

În sindromul Alport cu transmitere dominantă legată de X, gena mutantă este COL4A5. Această anomalie împiedică nu numai formarea lanţului alfa-5, dar şi încorporarea lanţurilor alfa-3 şi alfa-4 în structura colagenului IV. Ca urmare, acest colagen anormal este format dintr-un exces de lanţuri alfa-1 şi alfa-2, ceea ce îi conferă o susceptibilitate crescută la proteoliza enzimatică, de unde rezultă fragmentarea membranei bazale glomerulare (MBG) şi, în final, glomeruloscleroză. În cazurile cu transmitere autosomal recesivă sunt afectate lanţurile alfa-3 şi alfa-4, ale căror gene sunt situate pe cromozomul 2, dar consecinţa este aceeaşi: formarea unui colagen IV anormal şi a unei MBG fragile.

La examenul *histologic*, în microscopie optică (MO), glomerulii apar normali în faza precoce a bolii, dar cu vârsta leziunile progresează: la 10 ani se evidenţiază leziuni în 30% din glomeruli, iar la 30 ani, în 90%. Aceste leziuni sunt nespecifice: iniţial hipercelularitate mezangială, apoi glomeruloscleroză focală, asociată cu infiltrate interstiţiale. Examenul în imunofluorescenţă (IF) este, de regulă, negativ. În schimb, *microscopia electronică (ME) arată aspecte caracteristice*: iniţial, subţierea uniformă a MBG (care se întâlneşte şi în boala

Manual de nefrologie

membranelor bazale subţiri), dar în stadii mai avansate apare *fragmentarea longitudinală a MBG*, ce capătă un aspect laminat, cu zone clare în interior care conţin granule electron-dense. Astfel de leziuni se pot întâlni şi la nivelul membranelor bazale tubulare proximale şi distale. *Imunohistochimia*, utilizând Ac monoclonali anti-lanţuri alfa, permite precizarea defectului genetic: absenţa totală (în peste 80% din cazuri) sau parţială, în proporţii variabile (în aproape 20%) a lanţurilor alfa-5, alfa-3 şi alfa-4.

Clinic, boala se manifestă prin *hematurie* microscopică (100% din cazuri) şi episoade recidivante de hematurie macroscopică (60-70%). Progresiv, apare şi *proteinuria*, care poate ajunge până la *sindrom nefrotic* (*SN)* (1/3 din cazuri). *Insuficienţa renală* se instalează lent, ajungând la stadiul terminal până la vârsta de 15-35 ani (mai rar, chiar la 50 ani). Manifestarea extra-renală cea mai frecventă este *surditatea de percepţie*, cu evoluţie progresivă, de la o scădere minimă iniţială a auzului pentru frecvenţele înalte, până la surditate totală. Leziunile interesează predominant stria vasculară şi organul lui Corti. La jumătate dintre pacienţi apar şi *leziuni oculare*: lenticonus anterior (patognomonic pentru sindromul Alport şi asociat cu evoluţie rapidă a IRC), leziuni albicioase perimaculare retiniene (care nu alterează vederea), eroziuni corneene. Alte anomalii posibile sunt: disfuncţie plachetară (cu trombocite gigante), leiomiomatoză (esofagiană, genitală), cataractă.

Diagnosticul se bazează pe *istoricul familial* de insuficienţă renală şi surditate, care permite diagnosticul diferenţial cu alte cauze de hematurie macroscopică recidivantă, precum nefropatia cu IgA şi boala membranelor bazale subţiri. Antecedentele familiale pot lipsi în 15% din cazuri, în care diagnosticul necesită *biopsie cutanată* şi examen în IF cu Ac monoclonal anti-alfa 5 (care este negativ în sindromul Alport cu transmitere gonosomală, dar pozitiv în cel cu transmitere autosomal-recesivă şi în boala membranelor bazale subţiri). În anumite situaţii (femei asimptomatice, cazuri incerte, sfat genetic, diagnostic prenatal), se recurge la *diagnosticul genetic molecular*, cu analiza directă a genei COL4A5.

Nu există tratament specific pentru sindromul Alport. Administrarea de IECA poate determina scăderea proteinuriei şi a ratei de progresie a IRC. Transplantul renal se poate complica foarte rar (4%) cu apariţia unei glomerulonefrite rapid progresive cu Ac anti-MBG.

II. Boala membranelor bazale subţiri

Manual de nefrologie

Denumită şi «hematuria familială benignă», este o boală genetică cu transmitere *autosomal dominantă*, consecinţă a unei anomalii a genei ce codifică lanţul *alfa 4* al colagenului de tip IV. Este o afecţiune relativ frecventă (1% din populaţie).

Examenul histologic glomerular este normal în MO, dar ME relevă *subţierea difuză a MBG* (150-225 nm, faţă de 350 nm la subiecţii normali). Examenul în IF cu Ac anti-alfa 3 şi anti-alfa 5 este pozitiv (diagnostic diferenţial cu sindromul Alport).

Se manifestă prin *hematurie* microscopică, descoperită fortuit la un examen de urină. Hematuria este de obicei persistentă, uneori macroscopică (1/3 dintre copii, foarte rar la adulţi). Proteinuria este absentă (la copil) sau minimă (50% dintre adulţi), iar funcţia renală este normală. Uneori apar dureri lombare (sindrom «lombalgie-hematurie»). Anamneza poate releva o hematurie izolată la un alt membru al familiei. Diagnosticul diferenţial se face cu nefropatia cu IgA şi cu sindromul Alport. Prognosticul este benign.

III. Boala Fabry

Este o boală genetică cu transmitere gonosomală (legată de X), care face parte dintre maladiile de stocaj lizozomale. Se caracterizează printr-un deficit genetic al unei enzime lizozomale, *alfa-galactozidaza* (α-Gal), care clivează reziduurile terminale α-galactozil ale glicosfingolipidelor (GSL) neutre. Consecinţa este *acumularea de glicosfingolipide*, în special *globotriaosilceramidă* (GL-3), în diverse ţesuturi şi organe şi în pereţii vaselor sangvine. Au fost descrise peste 200 de mutaţii diferite ale genei α-Gal, situată pe braţul lung al cromozomului X, asociate cu o reducere totală sau parţială a activităţii enzimei.

Prevalenţa bolii este de 0,8 cazuri/100.000 loc. La bărbaţi boala este aproape întotdeauna manifestă clinic, în timp ce la femei ea poate fi asimptomatică sau cu expresie clinică modestă.

Depozite de GSL se pot găsi în: cornee, cord (celule miocardice şi fibrocitele valvulare), rinichi (celule mezangiale, podocite, celule epiteliale tubulare), vase sangvine (celule endoteliale şi musculare netede vasculare) etc.

Boala debutează clinic de obicei în jurul vârstei de 10 ani, dar lipsa de specificitate a manifestărilor întârzie diagnosticul, care este stabilit, de cele mai multe ori, abia către 30 ani, când boala este deja avansată.

Manifestările clinice constau în:

Manual de nefrologie

- *Semne generale*: astenie, fatigabilitate, episoade febrile;
- *Manifestări cutanate*: angiokeratoame, hipohidroză;
- *Manifestări oculare*: opacităţi corneene (care nu alterează acuitatea vizuală), cataractă, anomalii retiniene;
- *Manifestări cardiace*: cardiomiopatie hipertrofică, tulburări de ritm şi conducere, prolaps de valvă mitrală, insuficienţă mitrală, cardiopatie ischemică precoce, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- *Manifestări respiratorii*: sindrom obstructiv bronşic;
- *Manifestări renale*: proteinurie, hematurie, lipidurie (globule de grăsime, cu aspect de *cruce de Malta* la examenul microscopic în lumină polarizată), diabet insipid nefrogen, sindrom Fanconi. Biopsia renală relevă depozite lipidice în toate celulele glomerulare, vasculare şi tubulare (în special în tubii proximali şi ansele Henle). Insuficienţa renală cronică terminală survine, de obicei, între decadele a treia şi a cincea de viaţă.
- *Manifestări digestive*: episoade de diaree, dureri abdominale;
- *Manifestări neurologice*: parestezii şi dureri ale extremităţilor ("crize Fabry"), accidente vasculare cerebrale, sindrom vestibular, ataxie, depresie;
- *Manifestări endocrine*: creştere şi pubertate întârziate.

Diagnosticul diferenţial include: artrita cronică juvenilă, sindromul Raynaud, eritromelalgia, lupusul eritematos sistemic, scleroza multiplă, apendicita, nevroza etc.

Diagnosticul la bărbaţi este confirmat prin măsurarea *activităţii α-Gal* în plasmă, leucocite sau fibroblaşti cutanaţi, care este scăzută <15% faţă de normal. La femei asimptomatice, se poate măsura concentraţia *GSL urinare*. Diagnosticul prenatal necesită efectuarea unui cariotip şi dozarea α-Gal în vilii corionici.

În lipsa tratamentului, majoritatea pacienţilor decedează în decada a 4-a sau a 5-a de viaţă, din cauza complicaţiilor renale, cardiace sau neurologice.

Tratamentul simptomatic se adresează: durerilor neuropatice (morfină – în timpul crizei; carbamazepină, fenitoină sau gabapentină – în scop profilactic), angiokeratoamelor (ablaţie cu laser), tulburărilor de ritm/conducere cardiace (antiaritmice, electrostimulare), bolii coronariene (angioplastie, *by-pass*), IRC terminale (dializă, transplant renal). După transplant, boala nu recidivează pe rinichiul grefat (care produce α-Gal normală).

Manual de nefrologie

Terapia de supleere enzimatică a fost introdusă în practică în ultimii 5 ani. Există în prezent două preparate de α-Gal recombinantă umană: *Fabrazyme* şi *Replagal*, care se administrează în doze de 1 mg/kg şi, respectiv, 0,2 mg/kg, odată la 2 saptamâni. S-a demonstrat că această terapie *reduce depozitele tisulare de GSL, stabilizează sau chiar ameliorează funcţia renală şi anomaliile cardiace, reduce sau vindecă durerile neuropatice*.

Bibliografie

- Brady RO, Schiffmann R: Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000; 284(21): 2771-5
- Cho ME, Kopp JB: Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(6):583-93
- Kashtan CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(2):177-81.
- Kashtan CE: Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 Sep; 9(9): 1736-50
- Morgan SH, Grunfeld JP. Inherited disorders of the kidney. Oxford University Press,1998
- Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Mari F, Renieri A. Type-IV collagen related diseases. *J Nephrol* 2003;16(2):314-6Pirson Y: Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 56(2): 760-75
- Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64:1169–1178

Manual de nefrologie